

ХРОМОСОМНО-ИНТЕГРИРОВАННЫЙ ВИРУС ГЕРПЕСА ЧЕЛОВЕКА 6 ТИПА

М.А. Никольский, В.С. Голубцова

*Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия*

Резюме. Обзор посвящен хромосомно-интегрированной форме вируса герпеса человека 6 типа (хиВГЧ-6). Особенностью хиВГЧ-6 является его широкое распространение (до 1% населения), возможность передачи по наследству, проблемы диагностики, в том числе вопросы дифференциального диагноза с острой формой ВГЧ-6 инфекции, что, в свою очередь, приводит к сложности решения вопроса о необходимости терапии. С другой стороны, возможна активация хиВГЧ-6, особенно у пациентов после трансплантации костного мозга (ТКМ), с появлением клиники острой инфекции и необходимостью противовирусной терапии. В литературе обсуждается возможность наличия фенотипических особенностей у людей с хиВГЧ-6, в том числе особенностей развития нервной системы, риска возникновения аутоиммунных заболеваний и синдромов, связанных с нарушением нормальной структуры теломер.

Ключевые слова: вирус герпеса человека 6 типа, хромосомно-интегрированная форма, диагностика, трансплантация, клиническая картина, противовирусная терапия.

CHROMOSOMALLY INTEGRATED HUMAN HERPESVIRUS 6

Nikolskiy M.A., Golubcova V.S.

Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Abstract. The review focuses on the problem of chromosomally integrated human herpesvirus 6 (CINHV-6). The main features of CINHV-6 are wide prevalence (near 1% of population), ability to inheritance, which leads to problems of diagnostics of acute HHV-6 infection. Also there is the opportunity of activation CINHV-6, linked to immunodeficiency and conditions after transplantation. Potentially CINHV-6 can be associated with the abnormalities of nervous system development, autoimmune disorders and conditions, related to damage of telomere.

Key words: human herpesvirus type 6, chromosomally integrated form, diagnostics, transplantation, clinical manifestations, antiviral therapy.

Введение

Впервые вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) был выделен в 1986 г. из крови пациента с лимфомой [31], однако в дальнейшем роль этого вируса в онкогенезе доказана не была. В 1988 г. было показано, что ВГЧ-6 вызывает внезапную экзантему (ВЭ), ранее известную под названием шестая болезнь [41]. Вирус герпеса человека 6 типа — это общее название для двух вариан-

тов ВГЧ-6 — А (ВГЧ-6А) и В (ВГЧ-6В). Согласно новой международной классификации, принятой в 2012 г., ВГЧ-6А и ВГЧ-6В являются самостоятельными таксономическими единицами, соответственно число вирусов герпеса человека увеличилось с восьми до девяти [38]. Оба варианта ВГЧ-6 относят к подсемейству бетагерпесвирусов, роду *Roseolovirus*. Генетический материал ВГЧ-6 представлен двухцепочечной ДНК. ВГЧ-6А и ВГЧ-6В различаются по эпи-

Адрес для переписки:

Никольский Михаил Андреевич
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Тел.: +7 911 915-69-20 (моб.).
E-mail: nicolm@inbox.ru

Contacts:

Mikhail A. Nikolskiy
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6/8,
Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Phone: +7 911 915-69-20 (mobile).
E-mail: nicolm@inbox.ru

Библиографическое описание:

Никольский М.А., Голубцова В.С. Хромосомно-интегрированный вирус герпеса человека 6 типа // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 1. С. 7–14. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14

Citation:

Nikolskiy M.A., Golubcova V.S. Chromosomally integrated Human herpesvirus 6 // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2015, vol. 5, no. 1, pp. 7–14. doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-7-14

демиологии, особенностям культивирования, последовательности нуклеотидов. Нуклеотидная последовательность двух вариантов вируса совпадает в 75–95% в зависимости от сравниваемого гена. Имеют место географические различия в распространенности двух типов ВГЧ-6, хотя возможна и одновременная циркуляция обоих типов вируса на одной территории [22]. Превалирующий в России тип ВГЧ-6 до настоящего момента не определен.

До 95% населения земного шара серопозитивны к ВГЧ-6. Пик заболеваемости ВЭ приходится на 6–18 месяцев жизни. После перенесенной первичной инфекции ВГЧ-6 не элиминируется из организма человека, сохраняясь пожизненно в мононуклеарах крови и слюны [10].

Клиническая картина ВГЧ-6

ВГЧ-6А описан как более нейровирулентный по сравнению с ВГЧ-6В, и часто выявляется у пациентов с демиелинизирующими заболеваниями, такими как рассеянный склероз. Клинические проявления первичной ВГЧ-6А инфекции описаны только в странах Центральной Африки [5].

ВГЧ-6В при первичном заражении является причиной распространенной детской болезни — розеола (также известной как внезапная экзантема (*exanthem subitum*, ВЭ) или шестая болезнь). Редким осложнением течения ВГЧ-6В у детей с нормальным иммунным статусом может быть энцефалит.

По нашим данным [1], у детей ВГЧ-6 инфекция в большинстве случаев вызывает ВЭ, реже — лихорадку без сыпи. ВЭ выражается лихорадкой в среднем в течение 3,5 дней, с последующим появлением пятнисто-папулезной сыпи, самостоятельно исчезающей в течение двух дней. У большинства пациентов отмечается лейкопения в клиническом анализе крови. Проанализировав в 2009 г. встречаемость ВГЧ-6 инфекции в инфекционном стационаре, мы обнаружили, что до 7% детей, поступающих в больницу с лихорадкой в возрасте до 2 лет, переносили первичную ВГЧ-6 инфекцию. Среди пациентов, поступивших с фебрильными судорогами, ВГЧ-6 был причиной лихорадки в 40% случаев [2].

Реактивация ВГЧ-6В индуцируется некоторыми лекарствами (лекарственно-индуцированный синдром гиперчувствительности [DIHS — drug-induced hypersensitivity syndrome] или лекарственная сыпь с эозинофилией и системными проявлениями [DRESS — drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms]) [35]. Среди лекарств, ассоциированных с реактивацией ВГЧ-6, есть некоторые антибиотики (амоксциллин, ванкомицин, дапсон), противосудо-

рожные средства (карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота), НПВС (ибупрофен, напроксен), а также сульфасалазин, аллопуринол, дексаметазон. Реактивация ВГЧ-6В, происходящая у пациентов с иммунодефицитами и у реципиентов при трансплантации органов, особенно после пересадки костного мозга (ТКМ), может приводить к ряду тяжелых клинических проявлений, таких как лихорадка, пневмония, миокардит, энцефалит, реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [19].

Диагностика и лечение ВГЧ-6

Стандартом диагностики острой ВГЧ-6 инфекции является обнаружение ДНК вируса в плазме крови, высокая вирусная нагрузка, определяемая в цельной крови с помощью ПЦР в реальном времени [7].

Ранее мы показали возможность диагностики острой ВГЧ-6 инфекции с помощью оценки концентрации IgG в динамике (сероконверсия, нарастание титра в четыре раза), а также исследованием плазмы качественной ПЦР [1, 3]. При этом следует обратить внимание на частую ошибку, когда диагноз острой ВГЧ-6 инфекции ставится на основании обнаружения вируса в цельной крови или слюне, что на самом деле свидетельствует только о его носительстве.

Лечение ВГЧ-6 инфекции в большинстве случаев не требуется. Показаниями для противовирусной терапии являются энцефалит, клинически значимая активная инфекция при наличии иммунодефицита, например у больных после ТКМ. Для лечения ВГЧ-6 инфекции используются те же средства, что и для лечения ЦМВ-инфекции — фоскарнет, ганцикловир и цидофовир [10]. Имеются сообщения о лечении активной ВГЧ-6 инфекции у пациентов с рассеянным склерозом и другими демиелинизирующими заболеваниями, а также больных с синдромом хронической усталости [17].

Обнаружение хиВГЧ-6

В 1993 г. Lurpi и соавт. продемонстрировали присутствие полноразмерного интегрального генома ВГЧ-6 или его части в ДНК свежеизолированных мононуклеарных клеток периферической крови [24]. Однако фактически описание хиВГЧ-6 было случайно произведено еще в 1988–1991 гг., когда у нескольких пациентов с неходжкинской и ходжкинской лимфомой было обнаружено большое количество ДНК ВГЧ-6 [18, 36]. Это было расценено как доказательство роли ВГЧ-6 в онкогенезе, что в последствии не подтвердилось. В дальнейшем данное состояние было обозначено как хромосомно-интегрированный ВГЧ-6 (хиВГЧ-6, СИННВ-6).

следовательность ТААССС, тем не менее пока нет данных о его способности интегрироваться в хромосому [12]. Возможно это связано с более коротким TRS у ВГЧ-7, который выполняет две функции — обеспечивает интеграцию в хромосому и уже в интегрированном состоянии обеспечивает защиту вируса от укорочения при дальнейшем делении клетки [27].

Кроме того, у ВГЧ-6, в отличие от ВГЧ-7, есть специфический ген ORF U94, имеющий большое сходство с геном REP68/78 аденоассоциированного вируса 2 типа, необходимого для его интеграции в 19 хромосому [34]. Продукт этого гена обладает ДНК-связывающей и, возможно, эндонуклеазной и хеликазной активностями [37].

Оба варианта ВГЧ-6 — А и В могут интегрироваться в хромосомы. Более того, Atbuckle считает, что хромосомная интеграция является единственным способом латенции для ВГЧ-6А. Подтверждением этого является встраивание ВГЧ-6А в хромосомы сразу после заражения и отсутствие свободных форм вируса в инфицированной клетке [4]. В дополнение к генетической передаче, популяции клеток, несущих хиВГЧ-6, могут быть переданы через аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) и, вероятно, с помощью трансплантации солидных органов (SOT).

Все места интеграции определены на сегодняшний день (1q44, 9q34.3, 10q26, 11p15.5, 17p13.3, 18p11.3, 18q23, 19q13.4 и 22q13.3) и они локализованы в теломерных районах. Хотя нет четкого свидетельства того, что вирусная интеграция происходит преимущественно в определенных хромосомах, некоторые, например, 17p13.3, по всей видимости, предпочтительны [30]. В других исследованиях хиВГЧ-6 был обнаружен также на коротком плече 6-й, длинных плечах 22-й и X-хромосом [27, 28].

При продуктивной форме инфекции геном вируса существует в трех формах — кольцевой (в составе вириона и при проникновении в клетку), в виде эписомы (в ядре) и конкатемеров, которые образуются в процессе репликации (осуществляется по типу катящегося кольца). При встраивании в хромосому эти формы приобретают различную структуру и по-разному ведут себя в дальнейшем [26].

При встраивании в хромосому линейной формы геном вируса теряет последовательность рас2 с правой DR, что в дальнейшем приводит к нежизнеспособности вируса. Однако негативные последствия для хромосомы возможны в связи с ее укорочением.

Такая же ситуация возникает при присоединении эписомы — вирус теряет последовательность рас2 и возможность к дальнейшей репликации, что делает его неопасным для хозяина.

Только связывание хромосомы с конкатемером приводит к присоединению полноценного по длине вирусного генома, что приводит к дальнейшей репликации и формированию кольцевых эписом (рис. 2). Причем при присоединении конкатемеров клетка будет иметь больше одной копии хиВГЧ-6, что позволяет отличить хиВГЧ-6 линейного и эписомного происхождения, когда в клетке имеется только одна копия хиВГЧ-6 [26].

Вертикальная передача хиВГЧ-6

Распространенность интеграции ВГЧ-6 намного выше, чем для любого другого вируса герпеса человека. Главной особенностью ВГЧ-6 является его присутствие в каждой зародышевой клетке организма. ВГЧ-6 — единственный вирус герпеса человека, геном которого встраивается в клетки зародышевой линии. За счет внедрения в гаметы [13], хиВГЧ-6 имеет способность передаваться по наследству по законам Менделя с 50% вероятностью.

Соответственно, идентификация хиВГЧ-6 может рассматриваться как форма генетического тестирования, которая может ответить на вопросы, связанные с биологическим происхождением (например, ребенок является хиВГЧ-6 позитивным, а оба родителя отрицательные) [30].

Впервые вертикальную передачу хиВГЧ-6 описал Daibata с соавт. еще в 1998 г. Обследовав родственников пациента с лейкозом, имеющего хиВГЧ-6, они обнаружили идентичную локализацию хиВГЧ-6 также у его здоровых сына и внучки [9]. Год спустя они описали пациентку с лимфомой Беркитта, имеющую хиВГЧ-6 в 22q13. Здоровый супруг пациентки также имел хиВГЧ-6, но в 1q44, а их здоровая дочь имела хиВГЧ-6 и в 22q13, и в 1q44 [8].

Возможность передачи при трансплантации

Несколько клинических случаев показали возможность передачи хиВГЧ-6 во время трансплантации гемопоэтических клеток, клеток пуповинной крови или отдельных органов от здоровых хиВГЧ-6-положительных доноров [21]. С другой стороны, передача гемопоэтических стволовых клеток от здорового донора реципиенту с хиВГЧ-6 может привести к полной ликвидации ВГЧ-6 ДНК из пула лейкоцитов.

В настоящее время пуповинная кровь и окружающие ткани не тестируются на хиВГЧ-6.

Учитывая, что хиВГЧ-6 может активироваться или быть связан с хромосомными или генетическими аномалиями, рекомендовано обследовать на хиВГЧ-6 кровь, ткани и гемопоэтические стволовые клетки.

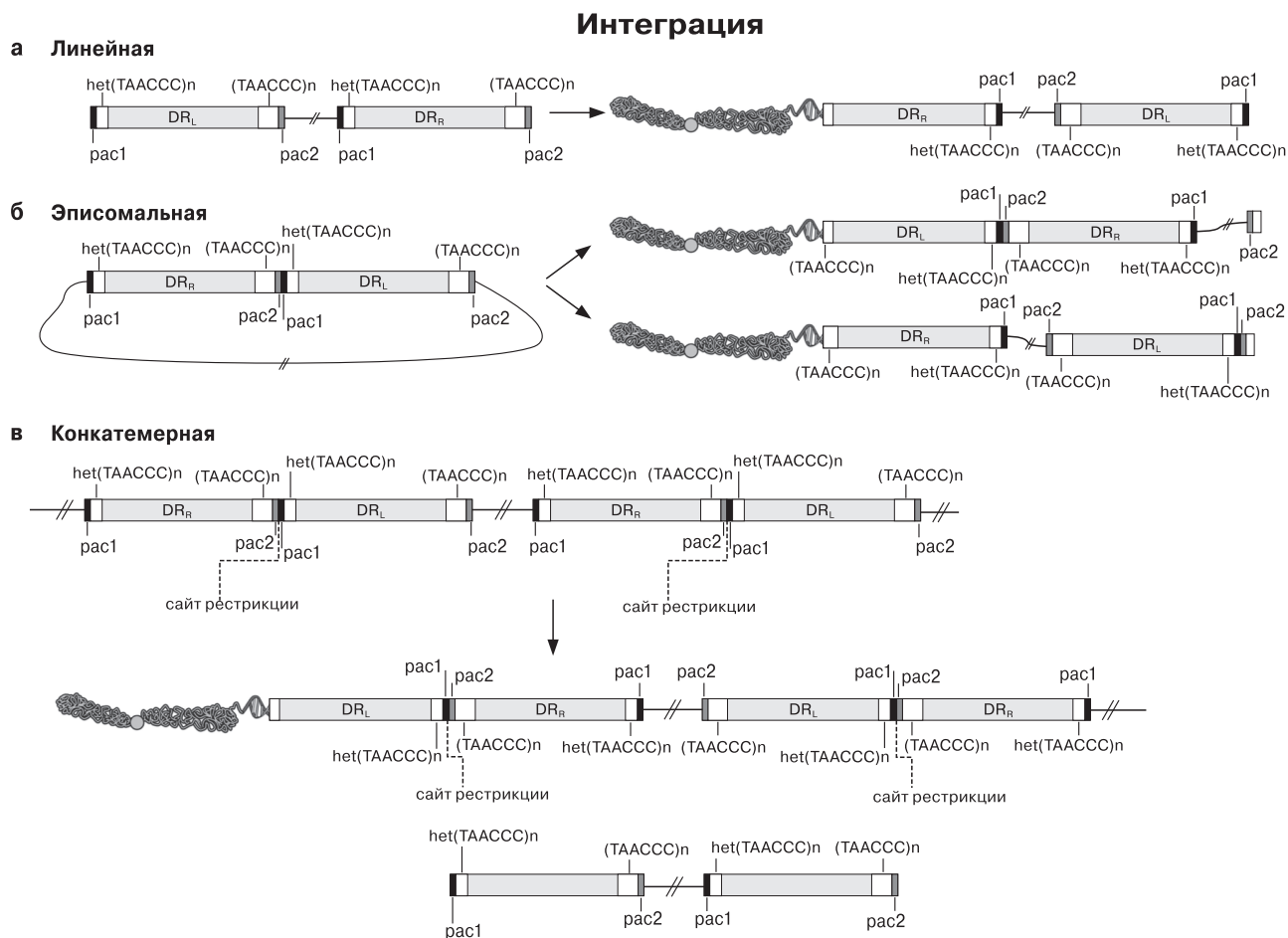


Рисунок 2. Структура, ориентация и интеграция генома ВГЧ-6 после интеграции в линейную (а), эписомальную (б) или конкатемерную (в) вирусную ДНК (Morissette G., Flamand L., 2010 [26])

Считается, что пока не будет доказано, что хиВГЧ-6 не представляет угрозу или не связан с генетическими аномалиями, образцы доноров с хиВГЧ-6 должны быть исключены из биобанков [23].

Методы диагностики

У людей с хиВГЧ-6 пожизненно выявляется очень высокое количество ДНК ВГЧ-6 в крови и во всех других тканях организма, что сильно затрудняет правильную диагностику острой инфекции ВГЧ-6.

Обнаружение ДНК хиВГЧ-6 может свидетельствовать либо о его врожденной передаче, либо о его встраивании в хромосому при постнатальном заражении. В первом случае все клетки организма человека будут иметь хотя бы одну копию ВГЧ-6, в то время как во второй ситуации хиВГЧ-6 будет обнаруживаться не везде, а, в основном, в крови и слюне. Тем не менее, ряд исследователей одно время высказывали мысль, что все случаи хиВГЧ-6 являются приобретенными. Против этого в числе прочего свидетельствует тот факт, что большинство случаев первичной инфекции ВГЧ-6 вызвано В-вариантом

вируса, а среди хиВГЧ-6 больше трети зафиксированных случаев относятся к А-варианту.

Когда в плазме или сыворотке крови уровень ВГЧ-6 очень высокий или постоянно положительный, самый простой способ подтвердить, что пациент имеет хиВГЧ-6 — это количественная ПЦР. Лица с хиВГЧ-6 имеют значительно более высокие вирусные нагрузки ДНК в сыворотке и в цельной крови, чем лица без хиВГЧ-6 и лица с первичной ВГЧ-6-инфекцией.

Считается, что диагноз хиВГЧ-6 вероятен, когда уровень ВГЧ-6 составляет больше 500 000 (> 5,5 lg) копий/мл цельной крови, или больше 3,5 lg копий/мл сыворотки, или больше 4 lg копий/мл ликвора [40].

Количественная ПЦР обеспечивает высокий уровень достоверности на предмет того, есть ли у человека хиВГЧ-6. Подтверждение может быть получено путем тестирования пациента, его родителей или братьев и сестер или путем последовательного тестирования пациента, чтобы продемонстрировать сохранение высокого уровня ДНК ВГЧ-6. ПЦР-тестирование волосяных фолликулов или ногтей может подтвердить хиВГЧ-6 статус, потому что только лица с хиВГЧ-6 имеют ВГЧ-6 в этих тканях.

Флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH) может также установить вероятную интеграцию, в том числе хромосому, в которую произошла интеграция, но такие анализы являются сложными и не являются необходимыми для диагностических целей, учитывая наличие количественной ПЦР [30].

Еще один способ отличить острую инфекцию ВГЧ-6 от хВГЧ-6 — проведение ПЦР с обратной транскрипцией (RT-PCR), которая будет положительна только при активной репликации вируса при острой инфекции [7, 33].

Клинические проявления хВГЧ-6

В настоящее время нет однозначных данных о каких-либо последствиях или проблемах со здоровьем у носителей хВГЧ-6. Не ясно, как часто активируется хВГЧ-6, существуют лишь единичные наблюдения.

Одно из исследований показывает возможность активации хВГЧ-6 на фоне инфекции *Chlamydia trachomatis* [6]. Также есть данные об индукции литической стадии хВГЧ-6 у пациентов, получавших трихостатин А и дексаметазон [4], и у пациента с тяжелым иммунодефицитом [11].

Возможность активации хВГЧ-6 доказывает и наблюдение, что большинство случаев трансплацентарной передачи ВГЧ-6 ребенку (врожденная инфекция), когда ВГЧ-6 обнаруживается в пуповинной крови, связано с наличием хВГЧ-6 у матери [14].

Однако каких-либо клинических проявлений врожденной инфекции, вызванной ВГЧ-6, на настоящий момент не выявлено [16].

Возможна ли у пациента с хВГЧ-6 суперинфекция экзогенным ВГЧ-6? Предварительные данные показывают, что пациенты с хВГЧ-6 могут оказываться беззащитными перед заражением экзогенным ВГЧ-6, что проявляется длительной персистенцией вируса, когнитивными нарушениями и хронической усталостью (синдром врожденного ВГЧ-6). Это может потребовать противовирусной терапии [25, 29].

Обсуждается возможное взаимодействие хВГЧ-6 и ВИЧ. Предварительные данные указывают на более легкое течение ВИЧ у лиц с хВГЧ-6 [20].

Наиболее явные проблемы, связанные с наличием хВГЧ-6, касаются диагностики:

- сложность дифференциальной диагностики острой инфекции ВГЧ-6 и носительства хВГЧ-6 (кровь, ликвор);
- сложность диагностики заболеваний, связанных с ВГЧ-6 у пациентов с хВГЧ-6, и, соответственно, решения вопроса о противовирусном лечении.

Также выделяют следующие потенциальные проблемы, связанные с хВГЧ-6:

- возможная передача его реципиентам костного мозга и других органов;
- возможность реактивации хВГЧ-6 под действием некоторых лекарств с развитием DRESS;
- возможность реактивации хВГЧ-6 у пациентов с иммунодефицитом;
- фенотипические особенности людей с хВГЧ-6, возможные особенности развития их нервной системы (психомоторное развитие);
- встраивание ВГЧ-6 в теломеру хромосомы может нарушить ее целостность и способствовать преждевременному старению клетки;
- экспрессия вирусных генов клеткой может вызывать аутоиммунный ответ.

Вероятно есть и другие возможности, связанные с наличием хВГЧ-6. Теломерные участки, кроме своих защитных для хромосомы функций, могут нести и определенные гены, повреждение которых может вызывать редкие генетические синдромы. Например, синдром лиссэнцефалии Миллера—Дикера развивается при делеции нескольких генов в локусе 17p13 [32]. На настоящий момент нет данных о том, что какие-либо генетические аномалии могут развиваться при встраивании в хромосомы ВГЧ-6, однако такое теоретически возможно.

Заключение

ХВГЧ-6 является новой, малоизученной проблемой современной медицины. Особенностью хВГЧ-6 является его широкое распространение (до 1% населения), возможность передачи по наследству, проблемы диагностики, в том числе сложности дифференциального диагноза с острой формой ВГЧ-6 инфекции, что в свою очередь приводит к необходимости решения вопроса о проведении терапии.

С другой стороны, существует опасность активации хВГЧ-6, особенно у пациентов после ТКМ, с появлением клиники острой инфекции и необходимости противовирусной терапии. Возможно развитие у пациентов с хВГЧ-6 гиперчувствительности к ряду лекарств. В литературе обсуждается наличие фенотипических особенностей у людей с хВГЧ-6, в том числе в развитии нервной системы, риск развития аутоиммунных заболеваний и синдромов, связанных с нарушением нормальной структуры теломер. Нельзя исключить суперинфицирование экзогенным ВГЧ-6 с нетипичной клиникой персистирующей инфекции, требующей противовирусной терапии.

До недавнего времени в России не изучались случаи хВГЧ-6. Для уточнения всех аспектов хромосомной интеграции ВГЧ-6 требуются дальнейшие исследования.

Список литературы/References

1. Никольский М.А., Соколова Е.Д., Вязовая А.А., Минченко С.И., Нарвская О.В. Внезапная экзантема у госпитализированных детей грудного и раннего возраста // Педиатрия. 2013. Т. 92, № 1. С. 27–30. [Nikolsky M.A., Sokolova E.D., Vyazovaya A.A., Minchenko S.I., Narvskaya O.V. Roseola infantum among hospitalized young children. *Pediatriya = Pediatrics*. 2013, vol. 92, no. 1, pp. 27–30. (In Russ.)]
2. Никольский М.А., Радыш М.В. Роль вирусов герпеса человека 6-го и 7-го типов в возникновении фебрильных судорог у детей // Вопросы диагностики в педиатрии. 2012. Т. 4, № 4. С. 46–48 [Nikolsky M.A., Radysh M.V. The role of human herpes viruses, type 6 and 7, in the development of febrile seizures in children. *Voprosy diagnostiki v pediatrii = The Diagnostics in Pediatrics*. 2012, vol. 4, no. 4, pp. 46–48. (In Russ.)]
3. Никольский М.А., Мессорош В.Г., Минченко С.И. Сероконверсия и нарастание концентрации IgG-антител при инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа у детей // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 4. С. 22–24. [Nikolsky M.A., Messorosh V.G., Minchenko S.I. Seroconversion and rising IgG antibody concentrations in herpesvirus type 6 in children. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*. 2008, no. 4, pp. 22–24. (In Russ.)]
4. Arbuckle J.H., Medveczky P.G. The molecular biology of human herpesvirus-6 latency and telomere integration. *Microbes Infect.*, 2011, vol. 13, no. 9, pp. 731–741.
5. Bates M., Monze M., Bima H. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J. Med. Virol.*, 2009, vol. 81, no. 5, pp. 779–789.
6. Bhupesh K.P., Krohne G., Rudel T. Reactivation of chromosomally integrated human herpesvirus-6 by telomeric circle formation. *PLoS Genet.*, 2013, vol. 9, no. 12. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3868596/pdf/pgen.1004033.pdf>.
7. Caserta M.T., Hall C.B., Schnabel K. Diagnostic assays for active infection with human herpesvirus 6 (HHV-6). *J. Clin. Virol.*, 2010, vol. 48, no. 1, pp. 55–57.
8. Daibata M., Taguchi T., Sawada T. Chromosomal transmission of human herpesvirus 6 DNA in acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*, 1998, vol. 352, no. 9127, pp. 543–544.
9. Daibata M., Taguchi T., Nemoto Y. Inheritance of chromosomally integrated human herpesvirus 6 DNA. *Blood*, 1999, vol. 94, no. 5, pp. 1545–1549.
10. De Bolle L., Naesens L., Clercq E. Update on human herpesvirus 6 biology, clinical features, and therapy. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2005, vol. 18, no. 1, pp. 217–245.
11. Endo A., Watanabe K., Ohye T., Suzuki K., Matsubara T., Shimizu N., Kurahashi H., Yoshikawa T., Katano H., Inoue N., Imai K., Takagi M., Morio T., Mizutani S. Molecular and virological evidence of viral activation from chromosomally integrated human herpesvirus 6A in a patient with X-linked severe combined immunodeficiency. *Clin. Infect. Dis.*, 2014, vol. 59 (4), pp. 545–548.
12. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G. Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. Diagnosis and clinical management: 3rd ed. USA: Elsevier, 2014, 333 p.
13. Godet A.N., Soignon G., Koubi H., Bonnafous P., Agut H., Poirot C., Gautheret-Dejean A. Presence of HHV-6 genome in spermatozoa in a context of couples with low fertility: what type of infection? *Andrologia*, 2014. [Epub ahead of print]
14. Gravel A., Hall C.B., Flamand L. Sequence analysis of transplacentally acquired human herpesvirus 6 DNA is consistent with transmission of a chromosomally integrated reactivated virus. *J. Infect. Dis.*, 2013, vol. 207, no. 10, pp. 1585–1589.
15. Grinde B. Herpesviruses: latency and reactivation — viral strategies and host response. *J. Oral. Microbiol.*, 2013, vol. 5. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3809354/pdf/JOM-5-22766.pdf>.
16. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C. Transplacental congenital human herpesvirus 6 infection caused by maternally chromosomally integrated virus. *J. Infect. Dis.*, 2010, vol. 15, no. 4, pp. 505–507.
17. Henderson T.A. Valacyclovir treatment of chronic fatigue in adolescents. *Adv. Mind. Body Med.*, 2014, vol. 28 (1), pp. 4–14.
18. Jarrett R.F., Gledhill S., Qureshi F., Crae S.H., Madhok R., Brown I. Identification of human herpesvirus 6-specific DNA sequences in two patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia*, 1988, vol. 2, no. 8, pp. 496–502.
19. Jeulin H., Agrinier N., Guery M., Salmon A., Clément L., Bordigoni P., Venard V. Human herpesvirus 6 infection after allogeneic stem cell transplantation: incidence, outcome, and factors associated with HHV-6 reactivation. *Transplantation*, 2013, vol. 95 (10), pp. 1292–1298.
20. Kainth M.K., Fisher S.G., Fernandez D., Luque A., Hall C.B., Hoang A.T., Lashkari A., Peck A., Hasan L., Caserta M.T. Understanding the association between chromosomally integrated human herpesvirus 6 and HIV disease: a cross-sectional study. *F1000Res.*, 2013, no. 9, pp. 261–269.
21. Lee S.O., Brown R.A., Razonable R.R. Chromosomally integrated human herpesvirus-6 in transplant recipients. *Transpl. Infect. Dis.*, 2012, vol. 14, no. 4, pp. 346–354.
22. Leibovitch E.C., Brunetto G.S., Caruso B. Coinfection of human herpesviruses 6A (HHV-6A) and HHV-6B as demonstrated by novel digital droplet PCR assay. *PLoS One*, 2014, vol. 9 (3). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3963908/pdf/pone.0092328.pdf>.
23. Ljungman P., Camara R., Cordonnier C., Einsele H., Engelhard D., Reusser P. Management of CMV, HHV-6, HHV-7 and Kaposi's sarcoma herpesvirus (HHV-8) infections in patients with hematological malignancies and after SCT. *Bone Marrow Transplant.*, 2008, vol. 42, no. 4, pp. 227–240.
24. Luppi M., Marasca R., Barozzi P., Ferrari S., Ceccherini-Nelli L., Batoni G. Three cases of human herpesvirus-6 latent infection: integration of viral genome in peripheral blood mononuclear cell DNA. *J. Med. Virol.*, 1993, vol. 40, no. 1, pp. 44–52.
25. Montoya J.G., Neely M.N., Gupta S. Antiviral therapy of two patients with chromosomally-integrated human herpesvirus-6A presenting with cognitive dysfunction. *J. Clin. Virol.*, 2012, vol. 55, no. 1, pp. 40–45.
26. Morissette G., Flamand L. Herpesviruses and chromosomal integration. *J. Virol.*, 2010, vol. 84, no. 23, pp. 12100–12109.

27. Ohye T., Inagaki H., Ihira M. Dual roles for the telomeric repeats in chromosomally integrated human herpesvirus-6. *Sci. Rep.*, 2014, no. 4, pp. 4550–4559.
28. Oikawa J., Tanaka J., Yoshikawa T. An immunocompetent child with chromosomally integrated human herpesvirus 6B accidentally identified during the care of Mycoplasma pneumoniae infection. *J. Infect. Chemother.*, 2014, vol. 20, no. 1, pp. 65–67.
29. Pantry S.N., Medveczky M.M., Arbuckle J.H. Persistent human herpesvirus-6 infection in patients with an inherited form of the virus. *J. Med. Virol.*, 2013, vol. 85, no. 11, pp. 1940–1946.
30. Pellett P.E., Ablashi D.V., Ambros P.F., Agut H., Caserta M.T., Descamps V., Flamand L., Gautheret-Dejean A., Hall C.B., Kamble R.T., Kuehl U., Lassner D., Lautenschlager I., Loomis K.S., Luppi M., Lusso P., Medveczky P.G., Montoya J.G., Mori Y., Ogata M., Pritchett J.C., Rogez S., Seto E., Ward K.N., Yoshikawa T., Razonable R. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev. Med. Virol.*, 2012, vol. 22, no. 3, pp. 144–155.
31. Salahuddin S.Z., Ablashi D.V., Markham P.D., Josephs S.F., Sturzenegger S., Kaplan M., Halligan G., Biberfeld P., Wong-Staal F., Kramarsky B., Gallo R.C. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science*, 1986, vol. 234, pp. 596–601.
32. Singh R., Gardner R.J., Crossland K.M. Chromosomal abnormalities and epilepsy: a review for clinicians and gene hunters. *Epilepsia*, 2002, vol. 43, no. 2, pp. 127–140.
33. Strenger V., Caselli E., Lautenschlager I., Schwinger W., Aberle S.W., Loginov R., Gentili V., Nacheva E., DiLuca D., Urban C. Detection of HHV-6-specific mRNA and antigens in PBMCs of individuals with chromosomally integrated HHV-6 (ciHHV-6). *Clin. Microbiol. Infect.*, 2014, vol. 20 (10), pp. 1027–1032.
34. Thomson B.J., Efstathiou S., Honess R.W. Acquisition of the human adeno-associated virus type-2 rep gene by human herpesvirus type-6. *Nature*, 1991, vol. 351, no. 6321, pp. 78–80.
35. Tohyama M., Hashimoto K., Yasukawa M. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br. J. Dermatol.*, 2007, vol. 157, no. 5, pp. 934–940.
36. Torelli G., Marasca R., Luppi M., Selleri L., Ferrari S., Narni F., Mariano M.T., Federico M., Ceccherini-Nelli L., Bendinelli M. Human herpesvirus-6 in human lymphomas: identification of specific sequences in Hodgkin's lymphomas by polymerase chain reaction. *Blood*, 1991, vol. 77, no. 10, pp. 2251–2258.
37. Trempe F., Morissette G., Gravel A. Enzymatic and biological properties of HHV-6 U94/rep protein. 8th International Conference on HHV-6 and -7. Paris, France, April 8–10, 2013, Abstract #2–1.
38. Virus Taxonomy: Ninth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. *Elsevier Science*, 2012, 1338 p.
39. Wang Z., Deng Z., Lieberman P.M. Telomeres and viruses: common themes of genome maintenance. *Front. Oncol.*, 2012, vol. 31, no. 2, pp. 201.
40. Ward K.N., Leong H.N., Nacheva E.P., Howard J., Atkinson C.E., Davies N.W., Griffiths P.D., Clark D.A. Human herpesvirus 6 chromosomal integration in immunocompetent patients results in high levels of viral DNA in blood, sera, and hair follicles. *J. Clin. Microbiol.*, 2006, vol. 44, no. 4, pp. 1571–1574.
41. Yamanishi K., Okuno T., Shiraki K., Takahashi M., Kondo T., Asano Y., Kurata T. Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet*, 1988, no. 1, pp. 1065–1067.

Авторы:

Никольский М.А., к.м.н., ассистент кафедры педиатрии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;
Голубцова В.С., интерн кафедры педиатрии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Nikolskiy M.A., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Pediatrics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;
Golubtsova V.S., Intern of the Department of Pediatrics, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.06.2014
Отправлена на доработку 27.07.2014
Принята к печати 07.07.2014

Received 26.06.2014
Revision received 27.07.2014
Accepted 07.07.2014